

Levallois-Perret, XX juin 2006

Objet : Remicade® (infiximab), poudre pour solution à diluer pour perfusion

Cas de lymphome T hépatosplénique chez l'adolescent et le jeune adulte atteints de la maladie de Crohn et traités par Remicade (infiximab)

Madame, Monsieur, Cher confrère

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires Centocor B.V. et Schering-Plough souhaitent vous communiquer une information importante concernant la sécurité d'emploi de Remicade (infiximab), un anti-TNF α anticorps monoclonal indiqué chez l'adulte dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la rectocolite hémorragique. A ce jour, l'utilisation de l'infiximab chez les patients de moins de 18 ans n'est pas autorisée en Europe. Le nombre de patients de moins de 18 ans traités hors AMM en Europe n'est pas connue.

- Depuis sa commercialisation en 1998, six cas de lymphome T hépatosplénique (cf. annexe pour précisions concernant la pathologie) ont été rapportés chez des patients atteints de maladie de Crohn et traités par Remicade. Cinq d'entre eux concernaient des patients âgés de 12 à 19 ans. Tous les patients étaient traités de façon concomitante avec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine.
- De septembre 1998 à février 2006, environ 270 000 patients atteints de la maladie de Crohn ont été exposés à l'infiximab à travers le monde. Parmi eux, 27 000 patients de 18 à 30 ans et 10 000 patients de moins de 18 ans ont été traités par infiximab aux Etats-Unis. L'indication pédiatrique aux Etats-Unis dans le traitement de la maladie de Crohn, est autorisée depuis le 19 mai 2006.
- Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut être exclu. Cependant, le rapport bénéfice-risque de Remicade demeure positif dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte et dans les autres indications autorisées.
- Le RCP européen et la notice ont été modifiés (voir ci-après).
- Les professionnels de santé sont encouragés à reporter tous les cas suspects d'effets indésirables associés à l'utilisation de Remicade.
- Une évaluation complémentaire de cet effet indésirable est en cours.

Informations complémentaires

Les 6 cas de lymphome T hépatospléniques ont été décrits chez des patients originaires des Etats-Unis, l'évolution a été fatale pour cinq de ces six cas. Chez les patients pour lesquels la durée d'utilisation de Remicade est renseignée, l'exposition a été de une ou 2 perfusions de Remicade jusqu'à quatre années de traitement d'entretien. Aucun autre cas de lymphome T hépatosplénique n'a été rapporté auprès de Centocor ou de Schering-Plough chez les 500 000 patients traités par Remicade à travers le monde pour d'autres maladies inflammatoires pour lesquelles Remicade est autorisé (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, psoriasis et rectocolite hémorragique). Parmi ces 500 000 patients, environ 430 000 étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Remicade en association avec un immunosuppresseur, le méthotrexate.

Résumé des caractéristiques du produit Remicade : rubriques mises à jour

- **Rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

Depuis la commercialisation de Remicade, de rares cas de lymphomes T hépatospléniques ont été rapportés chez des patients adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn et traités par Remicade. Ce type rare de lymphome T est caractérisé par une évolution très agressive et une issue habituellement fatale. Tous ces lymphomes T hépatospléniques sous Remicade sont apparus chez des patients ayant reçu de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine en association au Remicade. Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients traités par Remicade ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.8).

- **Rubrique 4.8 : Effets indésirables - Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs**

Six cas d'un type rare de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez l'adolescent et le jeune adulte atteint de la maladie de Crohn et traité par Remicade aux Etats-Unis (voir rubrique 4.4).

Notice de Remicade : rubrique mise à jour

Quelles sont les INFORMATIONS à connaître AVANT D'UTILISER REMICADE

Faites attention :

Dans de rares cas, chez de jeunes patients ou adolescents atteints de la maladie de Crohn traités par Remicade avec de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine, un type spécifique et sévère de lymphome a été rapporté.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

Si vous avez des questions ou avez besoin d'information complémentaire concernant l'utilisation de Remicade, nous vous engageons à contacter :

le centre d'information médicale de Centocor aux numéros suivants :

0800 97 01 42

01 71 230 314

et/ou le département d'information médicale de Schering-Plough au numéro suivant :

01 55 46 44 80

Annexe
Précision concernant le Lymphome T hépatosplénique

Le lymphome T hépatosplénique est une forme très rare de lymphome non-hodgkinien (LNH) qui semble survenir le plus souvent chez l'adolescent ou le jeune adulte masculin. L'incidence du lymphome T hépatosplénique est inconnue, puisqu' environ seuls 150 cas documentés ont été publiés dans la littérature médicale depuis le début des années 90. Cette maladie présente habituellement une hépatosplénomégalie importante avec implication de la moelle osseuse et une cytopénie affectant le plus souvent la lignée plaquettaire. Il est possible que les patients présentent des symptômes caractéristiques d'un lymphome B avec une fièvre, une perte de poids et des sueurs nocturnes mais sans adénopathie ni importante lymphocytose sanguine périphérique. La tumeur exprime un des deux phénotypes du récepteur des cellules T ($\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$). L'évolution clinique de la maladie est extrêmement agressive et l'issue est fatale dans les deux ans suivant le diagnostic pour la plupart des patients atteints. Les cas décrits dans la littérature médicale mentionnent 3 patients atteints de maladie de Crohn traités par de l'azathioprine au long cours^{1, 2, 3}. Des cas ont également été décrits chez des receveurs d'allogreffe d'organe solide en situation d'immunosuppression chronique, survenant habituellement plusieurs années après la transplantation, et pour la plupart d'entre eux il a été rapporté qu'ils avaient reçu de l'azathioprine en plus d'autres immunosuppresseurs⁴. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont toutes deux mutagènes et sont connues pour provoquer des aberrations chromosomiques chez l'animal comme chez l'homme. L'azathioprine est classée comme cancérigène chez l'homme⁵.

¹ Mittal MS, Milner BJ, Johnston PW, et al. A case of hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma with a transient response to Fludarabine and Alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2006; 76 (6): 531-534.

² Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (3):531-533.

³ Lemann M, Gerard de la Valussiere F, Bouhnik Y, et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease (CD): long-term follow-up of patients [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114, No. 4, Pt. 2, A1020.

⁴ Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A, et al. Post-transplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature. *Am J Transplant* 2004; 4:1534-1538.

⁵ World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1981; 26: 47. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol26/volume26.pdf>. Accessed on 18 May 2006.